

Strukturelle Diversifizierung von Pillar[*n*]aren-Makrocyclen

Xiaowen Xu, Valentin Victor Jerca und Richard Hoogenboom*

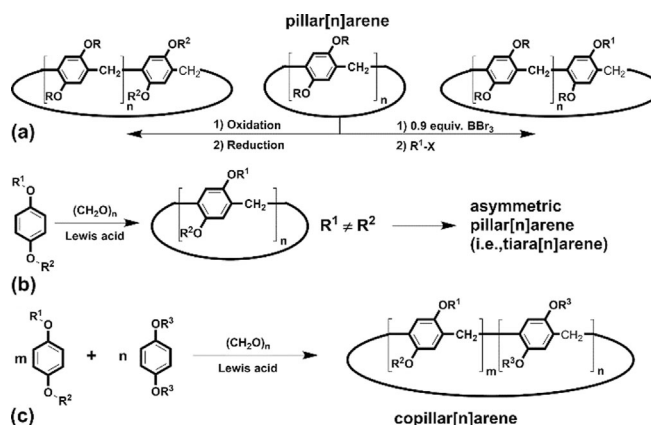
Stichwörter: Isomerentrennung · Pillar[*n*]arene · Sensoren · Strukturdiversifizierung · Supramolekulare Chemie

Abstract: Trotz der Tatsache, dass Pillar[*n*]arene als Bausteine für die supramolekulare Chemie und fortschrittliche Materialien von großem Interesse sind, beschränkt sich ihre Funktionalisierung im Allgemeinen auf die Modifizierung der an den Rändern vorhandenen Hydroxy- oder Alkoxy-Einheiten. Diese begrenzte strukturelle Freiheit schränkt die weitere Entwicklung ein und wurde erst kürzlich überwunden. In diesem Highlight diskutieren wir drei aktuelle Studien, die eine weitergehende strukturelle Diversifizierung von Pillar[*n*]arenen durch die partielle Entfernung der Alkoxy substituenten an den Rändern aufzeigen. Die Produkte können als die nächste Generation von Pillar[*n*]arenen aufgefasst werden.

Die supramolekulare Chemie wurde als die „Chemie jenseits der kovalenten Bindung“ definiert und spielte eine wichtige Rolle in verschiedenen Bereichen, die von der Biologie, Katalyse und fortgeschrittenen Materialien bis hin zu molekularen Maschinen reichen.^[1] Das Konzept der supramolekularen Chemie wurde von Lehn vor mehr als 40 Jahren eingeführt und hat zur Entwicklung der Wirt-Gast-Chemie geführt, die auf gut definierten makrocyclischen Wirtmolekülen^[2] wie Cyclodextrinen, Calix[*n*]arenen und Cucurbit[*n*]urilen basiert. Über Paracyclophan-Makrocyclen wurde erstmals 1985 von Gribble berichtet,^[3] wobei allerdings das Fehlen funktioneller Gruppen an den Pheneinheiten ihre Löslichkeit und Verarbeitbarkeit limitierte, was ihre weitere Entwicklung und Verwendung einschränkte. 25 Jahre später entwickelten Ogoshi und Mitarbeiter eine neue Klasse von [1,*n*]Paracyclophan-ähnlichen Makrocyclen, nämlich die Pillar[*n*]arene (PA[*n*]s), basierend auf einer einfachen und vielseitigen Kondensation von 1,4-Dialkoxybenzolen mit Paraformaldehyd.^[4] Die vielseitige Funktionalisierung der aro-

matischen Einheiten, der einzigartige säulenförmige Hohlraum und die ausgezeichneten Wirt-Gast-Eigenschaften haben zu großer Popularität dieser PA[*n*]s geführt.^[5] Die Funktionalisierung der PA[*n*]s ist jedoch meist auf die an den Rändern vorhandenen Alkoxygruppen beschränkt.

Komplexere PA[*n*]s mit verschiedenen Alkoxy substituenten wurden durch Hydrolyse einer spezifischen Anzahl von Methoxygruppen oder Oxidation eines oder mehrerer Dialkoxybenzolringe zu Chinonstrukturen, gefolgt von Reduktion und Alkoxylierung, erhalten (Schema 1 a).^[6] Alternativ



Schema 1. Überblick über ausgewählte Syntheserouten für komplexere, partiell funktionalisierte Pillar[*n*]arene. Synthese von: a) mono/dihydroxylierten Pillar[*n*]arenen durch Hydrolyse mit BBr₃ oder Oxidation mit anschließender Reduktion und Alkoxylierung, b) asymmetrischen Pillar[*n*]arenen ausgehend von asymmetrisch modifizierten Dialkoxybenzolen und c) Copillar[*n*]arenen aus zwei unterschiedlichen Dialkoxybenzolen.

wurden verschiedene Alkoxy substituenten eingeführt, indem asymmetrisch modifizierte Dialkoxybenzol-Vorläufer für die PA[*n*]-Synthese verwendet wurden, was zu ringdifferenzierten PA[*n*]s (RD-PA[*n*]s), auch als Tiara[*n*]arene bezeichnet, führte (Schema 1 b).^[7] Ein Weg zu mono- und bifunktionellen PA[*n*]s wurde schließlich auf der Grundlage der statistischen Cokondensation von zwei verschiedenen Dialkoxybenzolen entwickelt, was einen einfachen Zugang zu PA[*n*]s mit unterschiedlichen Alkoxy substituenten an verschiedenen Ringen ermöglicht (Schema 1 c).^[8] Obwohl diese Methoden syn-

[*] Dr. X. Xu, Dr. V. V. Jerca, Prof. R. Hoogenboom
Supramolecular Chemistry Group Centre of Macromolecular Chemistry (CMaC), Department of Organic and Macromolecular Chemistry, Ghent University
Krijgslaan 281-S4, 9000 Ghent (Belgien)
E-Mail: richard.hoogenboom@ugent.be

Dr. V. V. Jerca
Centre of Organic Chemistry „Costin D. Nenitzescu“ Romanian Academy, Spl. Independentei 202B, Bucharest (Rumänien)

Die Identifikationsnummer (ORCID) eines Autors ist unter <https://doi.org/10.1002/ange.202002467> zu finden.

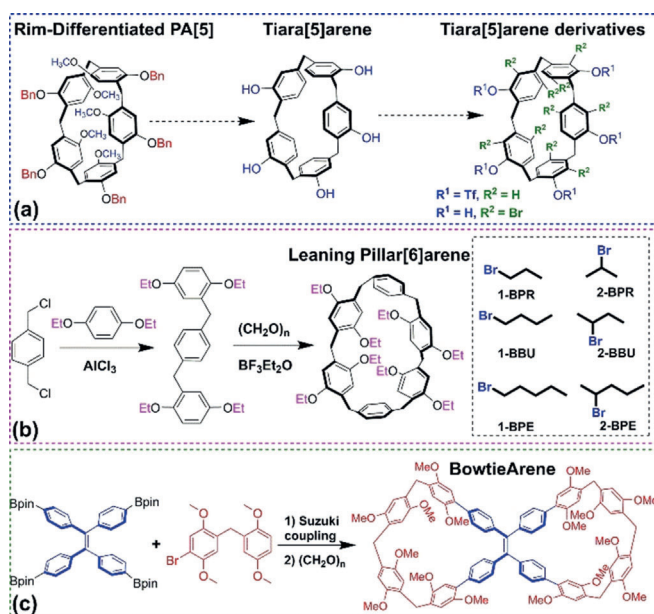
thetische Ansätze zur Herstellung funktionalisierter PA[n]s bieten, bleiben sie auf makrocyclische Strukturen beschränkt, die die zwei Alkoxy substituenten an allen Benzolringen aufweisen.

Im Folgenden stellen wir drei neuere Studien vor, die die strukturelle Diversifizierung von PA[n] auf Makrocyclen erweitern, die nicht an allen Benzolringen zwei Alkoxy substituenten aufweisen, und präsentieren die Anwendung dieser neu entwickelten PA[n]-Derivate für die selektive Trennung von Isomeren und als multistimuliresponsive Fluoreszenzmaterialien.^[9]

Im ersten diskutierten Artikel berichteten Sue et al. über die Synthese von Tiara[5]arenen (T[5]), bei denen jeder Benzolring nur einen Alkoxy substituenten trägt.^[9a] Diese Strukturen können nicht durch direkte Kondensation von Monoalkoxybenzolen hergestellt werden, da dies zur Bildung von verzweigten oder sogar vernetzten Strukturen führt. Daher entwickelten sie eine Methode, die von einem ringdifferenzierten Dialkoxy-PA[5] (RD-PA[5]) ausgeht (Schema 2a). Zuerst wurde Methoxy-Benzoyloxy-RD-PA[5] hergestellt, gefolgt von der Entfernung der Benzylgruppen zur Bildung von Methoxy-Hydroxy-RD-PA[5]. Die anschließende Aktivierung der Hydroxygruppen mit Triflatgruppen ermöglichte deren vollständige Entfernung, wodurch das Monomethoxy-RD-PA[5] entstand. Die Methoxygruppen wurden dann in Hydroxygruppen umgewandelt, was die Herstellung von Monohydroxy-RD-PA[5] ermöglichte, das Phenoleinheiten aufweist, die durch Methylenbrücken in *ortho*-Position zu den OH-Gruppen verbunden sind. Dieses T[5]-Stammolekül konnte entweder durch Alkoxylierung oder

Veresterung der Hydroxygruppen oder durch regioselektive elektrophile Substitutionen des aromatischen Rings weiter funktionalisiert werden. Auch wenn die Synthese im Gramm-Maßstab durchgeführt werden konnte, könnte die Industrialisierung dieses Verfahrens aufgrund der vielen Schritte und der Reinigungsprozesse durch Säulenchromatographie mühsam und zeitaufwendig sein. Interessanterweise zeigen diese monosubstituierten T[5]s nicht die typische Säulenstruktur von PA[n]s auf, da die erhöhte strukturelle Flexibilität vielfältige Konformationen im festen Zustand ermöglicht. Folglich ist ihre Bindungsaffinität für kationische Gäste im Vergleich zu PA[5]s geringer. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass T[5]s zur selektiven Fraktionierung von Mischungen von Aromaten und Aliphaten verwendet werden können. Obwohl die T[5]s eine eher geringe Bindungsfähigkeit für Gastmoleküle zeigten, insbesondere für flexible Alkylmoleküle (z. B. 1,6-Dicyanohexan), könnte diese Einschränkung in Zukunft durch die Einführung elektronenreicherer Substituenten überwunden werden.

Das Potenzial und die Leistungsfähigkeit der strukturellen Diversifizierung von PA[n]s wurde auch in einer anderen kürzlich durchgeführten Studie über ein geneigtes PA[6] demonstriert, das zur Trennung von Bromalkan-Isomeren verwendet wurde.^[9b] Die geneigten PA[6]s wurden als PA[6]s definiert, bei denen die Hydroxy- oder Alkoxy substituenten selektiv von zwei gegenüberliegenden Phenylringen entfernt wurden. Das berichtete Syntheseprotokoll umfasst zwei Schritte: zunächst die Bildung von 1,4-Bis(2,5-diethoxybenzyl)benzol durch die Reaktion zwischen 1,4-Bis(chlormethyl)benzol und 1,4-Diethoxybenzol in Gegenwart von AlCl₃, gefolgt von einer Makrocyclisierung mit Paraformaldehyd in Gegenwart von BF₃·O(Et)₂, die das perethoxylierte geneigte PA[6] (EtLPA[6]) in 36 % Ausbeute liefert (Schema 2b). Interessanterweise wies dieses EtLPA[6] nicht nur bessere Bindungseigenschaften als PA[6] auf, sondern konnte auch selektiv 1-Bromalkan-Isomere aus Mischungen von Isomeren in 1/2-Stellung durch einfache Fest-Dampf-Adsorption trennen. Insbesondere war EtLPA[6] in der Lage, 1-Brompropan, 1-Brombutan und 1-Brompentan gegenüber den entsprechenden 2-Bromalkanen mit Selektivitäten von 89.6 %, 93.8 % bzw. 96.3 % zu adsorbieren. Diese effiziente Selektivität wurde durch verschiedene Wirt-Gast-Bindungsweisen und die relative Stabilität der EtLPA[6]-Kristalle mit den 1- und 2-Bromalkanen nachgewiesen. Einkristallstrukturen von EtLPA[6], die mit den 1-Bromalkanen beladen sind, zeigen, dass das 1-Bromalkanmolekül außerhalb des Hohlraums liegt und über mehrfache C-H... π -Wechselwirkungen zwischen zwei benachbarten EtLPA[6]-Ringen eingeschlossen ist. Im Gegensatz dazu zeigen mit 2-Brompropan beladene Einkristallstrukturen von EtLPA[6], dass das 2-Brompropan innerhalb des Hohlraums liegt, stabilisiert durch C-H... π - und C-H...O-Wechselwirkungen, was zu einer verzerrten hexagonalen Struktur führt. Die Entfernung der eingeschlossenen Gastmoleküle konnte durch Erhitzen unter reduziertem Druck erreicht werden, wodurch das EtLPA[6] ohne Leistungsabfall mehrfach wiederverwendet werden konnte. Obwohl die Synthese von EtLPA[6] nicht sehr aufwendig ist, könnte die geringe Reaktionsausbeute künftige Anwendungen geneigter PA[6]s einschränken. Dennoch ist



Schema 2. Strukturelle Diversifizierung von Pillar[n]arenen. Synthese von: a) komplexen Tiara[5]arenen, die nicht durch Kondensation von Phenol mit Formaldehyd hergestellt werden können, aber aus ringdifferenzierten Pillar[5]arenen zugänglich sind, b) perethoxyliertem geneigtem Pillar[6]aren (EtLPA[6]) (Einschub: im Trennungsprozess eingesetzte 1/2-Bromalkane) und c) BowtieAren mit Emissionseigenschaften.

der Effekt der Entfernung spezifischer Alkoxy substituenten des PA[6] auf die Flexibilität und Gastaufnahme faszinierend und könnte weitere Anwendungen finden.

Die letzte diskutierte Studie demonstriert die Kombination eines Tetraphenylethylen(TPE)-Fluorophors mit zwei PA[5]s, die zu einer makrocyclischen „BowtieAren“-Struktur mit multistimuliresponsiver Fluoreszenz, Dampfabsorption und Wirt-Gast-Eigenschaften führt.^[9c] Obwohl PA[n]s in der supramolekularen Chemie sehr beliebt sind, zeigen sie aufgrund des Fehlens von Fluorophoreinheiten nur geringe Fluoreszenz. Daher wurden verschiedene Funktionalitäten in PA[n]s eingeführt, meist Alkoxy substituenten, um ihnen fluoreszierende Eigenschaften zu verleihen.^[11] In der hier vorgestellten Studie entwickelten die Autoren eine innovative Strategie basierend auf der Suzuki-Miyaura-Kreuzkuppelung zwischen einem Arylbromid und einem Tetraboronater-funktionalisierten TPE-Derivat, gefolgt von einer Lewis-Säure-vermittelten Kondensation mit Paraformaldehyd, um das BowtieAren zu erhalten, das aus zwei integrierten PA[5]s mit zwei unsubstituierten Benzolringen pro PA[5] besteht (Schema 2c). Es wurde gefunden, dass die molekulare Festkörperpackung der BowtieArene durch verschiedene Stimuli, wie Lösungsmittel, Dampf oder mechanische Kraft, von geordnet zu ungeordnet wechselt, was zu einer damit verbundenen Verschiebung der Fluoreszenzemissionswellenlänge von über 100 nm von blauer zu gelber Emission führte. Insbesondere konnte eine Erhöhung des Wassergehalts über 50 % in einer THF/Wasser-Lösung der BowtieArene oder die direkte Exposition gegenüber *p*-Xylol-Dämpfen die molekulare Packung der BowtieArene auslösen, einhergehend mit einer signifikanten Blauverschiebung der Emission. Diese Fluorochromie erwies sich als reversibel bei Anwendung einer mechanischen Kraft oder bei Dampfbehandlung mit Xylolisomeren. Die Hauptvorteile dieses neuen PA[n]-ähnlichen Makrocyclus sind die multistimuliresponsive Fluoreszenz, die ausgezeichnete Reversibilität und hohe Stabilität, die sich aus den stimuliinduzierten Veränderungen der molekularen Packung ergeben. Das Potenzial der BowtieArene für die supramolekulare Chemie ist noch nicht erforscht, z. B. die Art der Gastmoleküle und deren Bindungskonstanten.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass diese drei jüngsten Berichte über PA[n]-Derivate mit unvollständigen Alkoxy-Substitutionsmustern vermutlich den Weg zur Entwicklung neuer PA[n]-basierter Strukturen mit unterschiedlichen Substitutionsmustern ebnen werden. Die diskutierten Studien eröffnen neue Perspektiven für die Verwendung von PA[n]s als Sensormaterialien und zur Isomerentrennung. Es wird angenommen, dass das derzeit große Interesse in diesem Gebiet die PA[n]-Strukturen rasch an reale Anwendungen heranführen wird, wie z. B. molekulare Sensoren, Bildgebung,

Datensicherheit, Trennung und Reinigung sowie reaktionsfähige Hydrogele.

Danksagung

X.X. dankt dem Chinese Scholarship Council (CSC, File No. 201506780014) und der Universität Gent (BOF, File No. 01SC1717) für die finanzielle Unterstützung seiner Promotion; R.H. dankt dem FWO und der Universität Gent für fortwährende finanzielle Unterstützung.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

- [1] a) J.-M. Lehn, *Chem. Soc. Rev.* **2017**, 46, 2378–2379; b) X. Xu, F. A. Jerca, V. V. Jerca, R. Hoogenboom, *Adv. Funct. Mater.* **2019**, 29, 1904886.
- [2] a) Z. Liu, S. K. M. Nalluri, J. F. Stoddart, *Chem. Soc. Rev.* **2017**, 46, 2459–2478; b) X. Xu, F. A. Jerca, K. Van Hecke, V. V. Jerca, R. Hoogenboom, *Mater. Horiz.* **2020**, 7, 566–573.
- [3] G. W. Gribble, C. F. Nutaitis, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 6023–6026.
- [4] T. Ogoshi, S. Kanai, S. Fujinami, T.-a. Yamagishi, Y. Nakamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 5022–5023.
- [5] M. Xue, Y. Yang, X. Chi, Z. Zhang, F. Huang, *Acc. Chem. Res.* **2012**, 45, 1294–1308.
- [6] T. Ogoshi, D. Yamafuji, D. Kotera, T. Aoki, S. Fujinami, T.-a. Yamagishi, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 11146–11152.
- [7] G. Yu, Z. Zhang, C. Han, M. Xue, Q. Zhou, F. Huang, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 2958–2960.
- [8] M. Guo, X. Wang, C. Zhan, P. Demay-Drouhard, W. Li, K. Du, M. A. Olson, H. Zuilhof, A. C. H. Sue, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 74–77.
- [9] a) W. Yang, K. Samanta, X. Wan, T. U. Thikekar, Y. Chao, S. Li, K. Du, J. Xu, Y. Gao, H. Zuilhof, A. C. H. Sue, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 3994–3999; *Angew. Chem.* **2020**, 132, 4023–4028; b) J.-R. Wu, B. Li, Y.-W. Yang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 2251–2255; *Angew. Chem.* **2020**, 132, 2271–2275; c) S.-N. Lei, H. Xiao, Y. Zeng, C.-H. Tung, L.-Z. Wu, H. Cong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, <https://doi.org/10.1002/anie.201913340>; *Angew. Chem.* **2019**, <https://doi.org/10.1002/ange.201913340>.
- [10] J.-R. Wu, A. U. Mu, B. Li, C.-Y. Wang, L. Fang, Y.-W. Yang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 9853–9858; *Angew. Chem.* **2018**, 130, 10001–10006.
- [11] H. Zhang, Z. Liu, Y. Zhao, *Chem. Soc. Rev.* **2018**, 47, 5491–5528.

Manuskript erhalten: 17. Februar 2020

Endgültige Fassung online: ■■ ■■ ■■■■

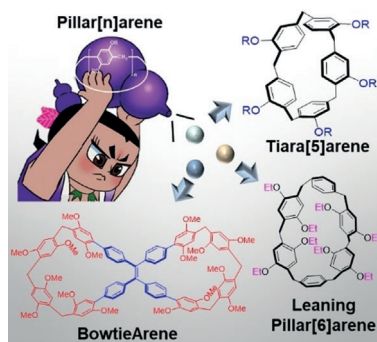
Highlights

Supramolekulare Chemie

X. Xu, V. V. Jerca,
R. Hoogenboom* ———



Strukturelle Diversifizierung von
Pillar[n]aren-Makrocyclen



Die nächste Generation: Jüngste Entwicklungen auf dem Gebiet der Pillar[n]arene, die über makrocyclische Strukturen mit zwei Alkoxy substituenten an jedem Benzolring hinausgehen, werden vorgestellt. Die kürzlich eingeführten Tiara[n]arene, geneigten Pillar[n]arene und BowtieArene mit unvollständiger Alkoxy substitution sind ein nächster, wichtiger Schritt in der strukturellen Diversifizierung der Pillar[n]arene.